FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 19

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

WEYANT Norbert

né à Ingwiller (Bas-Rhin) le 1er décembre 1940

Traitement des métastases pulmonaires de dysembryome testiculaire par la nitrofurazone.

Président: Mr H. METZGER, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 19

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

WEYANT Norbert

né à Ingwiller (Bas-Rhin) le 1er décembre 1940

Traitement des métastases pulmonaires de dysembryome testiculaire par la nitrofurazone.

Président: Mr H. METZGER, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552706_0028

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
CALLOT Jacques	Parasitologie
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Bactériologie
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène
N...	Pharmacologie et Médecine expérimentale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
SEROR Joseph	Pathologie chirurgicale
ROHMER Francis	Clinique Neurologique.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
DORNER Marc	Clinique Médicale B
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MULLER Pierre	Gynécologie et Obstétrique
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM. APROSIO Norbert
Anatomie Pathologique	PHILIPPE Emile
Chimie Biologie	VINCENDON Guy
	CHAMBON Pierre
Hématologie	Mme MAYER Simone
Hygiène	MM. KIRN André
	LAVILLAUREIX Jean
Parasitologie	KREMER Michel
Pharmacologie	BLOCH Roger
	SCHWARTZ Jean
Physiologie	SCHAFF Georges
Physique Biologique	VERGNES René
Clinique Chirurgicale A	BOLLACK Claude
	KIENY René
	LANG Gabriel
	SIBILLY Abel
	WARTER Pierre (Electro-radiologie)
	GAUTHIER-LAFAYE Pierre (Anesthésiol.)
Clinique Chirurgicale B	ADLOFF Michel
	GRENIER Jacques
	SCHVINGT Eugène
Clinique Médicale A	ASCH Léopold
	SACREZ André
	WEILL Jean-Pierre
	KEMPF François (Electro-radiologie)
Clinique Médicale B	BOCKEL René
	FINCKER Louis
	JAHN Henri
Clinique Dermatologique	MALEVILLE Jean
Pédiatrie et Puériculture	JUIF Jean
	LEVY Jean-Marc
	WILLARD Daniel
	SCHNEEGANS Ernest
Clinique Neurologique	ISCH François
Gynécologie et Obstétrique	KELLER Bernard (Maternité)
Clinique Ophtalmologique	BRINI Alfred
Pneumo-Phtisiologie	ROEGEL Emile
Clinique Psychiatrique	EBTINGER René
	ISRAEL Lucien
Electro-Radiologie	KEILING Roger
	WACKENHEIM Auguste
	WALTER Jean-Pierre
Pathologie expérimentale	HERAN Jacques
Pathologie chirurgicale	KEMPF Yvan (Hôpital Stéphanie).

A G R E G E S

MM.	CHAMPY	Stomatologie
	FRANK	Stomatologie
	KLOTZ	O.R.L.
	MARCOUX	Médecine Légale
	MEHL	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM.	BEYER	MM.	KUHLMANN
	BUCK		KUNTZMANN
	FORSTER		MULLER J.N.
	HOLLENDER		VOEGTLIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M.le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM.	MATHIS	MM.	SINGER
	MOISE		TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	ARON M.	MM.	ROHMER
	BARRE		SCHMID
	BURGER P.		THIODET J.
	BENOIT		VINTEMBERGER
	ROEDERER		

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l' Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine . Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-==-

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS.

En témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde tendresse.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H.METZGER

DIRECTEUR DE LA CHAIRE DE THERAPEUTIQUE

Nous sommes particulièrement sensibles à l'honneur qu'il nous fait en présidant notre Jury de Thèse.

Nous nous permettons de lui dire, en même temps que notre respectueuse gratitude, notre vive admiration.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE KUNTZMANN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE KUHLMANN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE H.DORNER

Qui ont bien voulu s'intéresser à notre travail et nous faire l'honneur de nous juger.

Nous leur exprimons nos remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR KUHLMANN

Qui a été l'inspirateur direct de
cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de notre sincère reconnaissance.

TRAITEMENT DES METASTASES PULMONAIRES DE DYSEMBRYOME TESTICULAIRE PAR LA NITROFURAZONE

INTRODUCTION

On sait depuis une quinzaine d'années que la nitrofurazone, antiseptique utilisé par voie externe, possède des propriétés toxiques quand elle est administrée per os.

D'une part, le produit lèse le testicule et plus particulièrement les spermatogonies matures, et d'autre part, il lèse le système nerveux, en provoquant des polynévrites pouvant se traduire anatomiquement par des lésions de démyélinisation importante. Les auteurs américains, en particulier Wildermuth ont pensé pouvoir se servir des effet toxiques de la nitrofurazone sur le testicule, bien étudiés chez l'animal, pour tenter d'obtenir un effet thérapeutique sur les tumeurs testiculaires et sur leurs métastases.

L'expérience clinique a montré que la nitrofurazone n'a pas d'action sur les tumeurs primitives du testicule (dysembryome et seminome). Par contre, la nitrofurazone a une action sur les métastases pulmonaires de tumeur dysembryoplasique du testicule. Il est possible d'en obtenir la régression, voire même la disparition complète, ceci durant un temps appréciable au moins dans certains cas.

Nous nous proposons de faire ici une étude qui essaiera de dégager les données essentielles de cette thérapeutique.

Nous envisagerons successivement :

- dans un premier chapitre, les faits expérimentaux observés chez l'animal et chez l'homme.

- dans un deuxième chapitre, nous étudierons les cas cliniques en nous basant sur nos observations personnelles et sur quatre observations tirées de la littérature.

- dans un troisième chapitre, nous entreprendrons l'étude pharmacologique de la nitrofurazone.

- dans un quatrième chapitre, nous envisagerons les complications du traitement par la nitrofurazone.

- dans un dernier chapitre, nous discuterons la valeur thérapeutique de la nitrofurazone.

CHAPITRE I

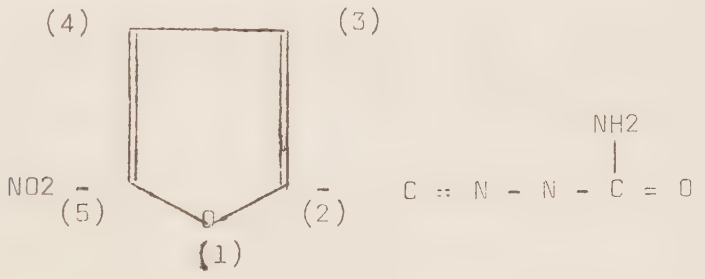
LES FAITS EXPERIMENTAUX OBSERVES CHEZ L'ANIMAL ET CHEZ L'HOMME

A) Faits expérimentaux observés chez l'animal

En 1948, les auteurs anglo-saxons Green et Friegood, décrivent pour la première fois, l'action de la nitrofurazone sur les tumeurs malignes et plus précisément sur le fibrosarcome greffé à des souris adultes. Dès cette époque, Greenberg et Schulmann avaient suggéré de découvrir de nouveaux agents antitumoraux parmi les substances ayant une action anti-métabolique. C'est en s'inspirant de ces données, que Green et Friegood portent leur attention sur la nitrofurazone.

Ce produit est un dérivé furfurylique nitré. La nitrofurazone ressemble à d'autres corps chimiques faisant partie du même groupe, tels la nitrofurantoine , le furadoxyle. Ces substances ont une structure chimique analogue, des propriétés pharmacodynamiques voisines et en particulier, présentent les mêmes effets cytotoxiques sur les cellules germinales.

La formule de la nitrofurazone est la suivante :



Il s'agit de la semicarbazone du nitro 5 furaldéhyde, ou encore 5 nitro semicarbazone furaldéhyde, dont l'appellation commerciale est la furalone.

Ce corps chimique se compose :

- d'un cycle furannique
- d'une première chaîne latérale en 2, chaîne tri-azotée, portant une fonction amidique terminale, ou encore chaîne semi-carbazonique.
- d'une deuxième chaîne latérale en 5 formée d'un groupement nitré.

Green et Friegood démontrent l'action de ce produit sur la croissance d'un fibrosarcome transplanté. Pour cela, les auteurs utilisent quarante souris adultes du type C3H. Le fibrosarcome du type S.13 est greffé aux animaux, dans la région axillaire droite. Par ailleurs, une suspension de fins cristaux de nitrofurazone diluée dans l'huile, à la concentration de 200 mgr/ml est préparée. La nitrofurazone est administrée par voie sous-cutanée, au niveau de la région dorsale. Les animaux sont ensuite divisés en quatre groupes de dix unités et traités de la manière suivante :

- Premier groupe : une semaine après la greffe on injecte à ces souris 0,1 ml de suspension de nitrofurazone (contenant 20 mgr de

nitrofurazone).

- Deuxième groupe : une semaine après la greffe, on injecte à ces animaux 0,1 ml de la suspension de nitrofurazone, suivi d'une autre injection, de la même dose, une semaine après la première.

- Troisième groupe : on injecte à ce groupe 0,1 ml de suspension trois jours avant la greffe, ainsi qu'une semaine, puis deux semaines après la greffe.

- Le quatrième groupe, constitue le groupe de contrôle. La tumeur est greffée aux animaux mais aucune injection n'est pratiquée.

Tous les animaux sont ensuite placés dans de grandes cages et reçoivent une nourriture appropriée. Les tumeurs sont palpées périodiquement et l'on note leur taille. Au moment de la mort, les souris sont autopsiées et différents prélèvements, au niveau des poumons, des reins, et des glandes surrénales sont effectués, en vue d'un examen microscopique.

Les résultats rapportés par Green et Friegood sont probants. En effet, les animaux du premier groupe ayant reçu 20 mgr de nitrofurazone, accusent une survie moyenne de 29,2 jours, les animaux du groupe 2, une survie moyenne de 34,2 jours, ceux du troisième groupe, une survie de 37,4 jours, alors que les souris du groupe de contrôle ne montrent qu'une survie moyenne de 20,9 jours.

Par conséquent, l'action inhibitrice de la nitrofurazone sur la croissance du fibrosarcome S.13 de la souris ne peut être niée, même si finalement, tous les animaux meurent, par suite de la haute malignité de cette tumeur. Le plus grand retard, quant à la croissance de la tumeur, est obtenu par trois injections de nitrofurazone (Groupe III). Dans ces conditions, le fibrosarcome n'est pas palpable avant deux semaines, tandis que pour le groupe de contrôle (groupe IV), celui-ci est palpable dès la fin du cinquième jour qui suit la transplantation.

Aucune métastase n'est décelée, le fibrosarcome croissant localement et restant bien encapsulé.
Du point de vue anatomo-pathologique, les auteurs ont mis en évidence au niveau de la tumeur, des phénomènes de dégénérescences cellulaires, avec noyaux picnotiques ainsi qu'une activité mitotique diminuée.
Les animaux du groupe de contrôle ne présentent pas ces caractères de dégénérescence des cellules néoplasiques.

La nitrofurazone est largement absorbée au point d'injection, car une quantité négligeable du produit est retrouvée localement lors de l'autopsie.

Il est intéressant de noter, par ailleurs, une augmentation des surrénales observée chez les animaux traités par la nitrofurazone. Histologiquement, la zone fasciculée du cortex surrénalien est hypertrophiée.

Green et Friegood notent également une certaine atrophie testiculaire, chez quelques animaux. Aucune atteinte n'est signalée au niveau du parenchyme hépatique, rénal ou pulmonaire.

L'atrophie testiculaire produite par la nitrofurazone éveille l'attention de certains auteurs. Des expériences sont entreprises en vue d'étudier l'action de la nitrofurazone sur le testicule.

Ainsi, Prior et Ferguson, en 1950, étudient l'action du furadoxyle (produit analogue à la nitrofurazone) sur le testicule de rat.
Leurs expériences consistent à faire absorber à des rats, des doses massives de dérivés furfuryliques nitrés, ceci pendant plusieurs mois. Ils font ensuite l'autopsie des animaux, réalisent des coupes histologiques sériées des testicules et les analysent au microscope.
Après l'absorption de 200 mgr/kg de poids corporel et par jour de furadoxyle, on observe au bout d'une semaine, la nécrose des cellules germinales matures, mais l'intégrité des cellules de Sertoli et des spermatogonies.
Certains animaux sont soumis à cette expérimentation durant trois à six mois. Prior et Ferguson notent également des troubles de la spermatogenèse, avec arrêt de celle-ci au stade de spermatocyte de premier ordre.

Les effets cytotoxiques sont passagers, car après une interruption d'absorption de furadoxyle, de 7 à 14 jours, il existe une reprise de l'activité germinale, dans la majorité des tubes semminifères. Deux semaines plus tard, c'est-à-dire quatre semaines environ après la cessation

du traitement, les tubes contiennent à nouveau un nombre important de spermatocytes de premier ordre.
Après six semaines d'arrêt du traitement, les spermatozoïdes sont présents dans presque tous les tubes semminifères.

Des modifications cellulaires, du type gonflement, vacuolisation des cellules, sont également visibles, au niveau des surrénales de rats soumis à la même expérimentation, durant 24 jours. Les lésions prédominent dans la zone fasciculée et réticulée.
Après six mois d'absorption de furadoxyle (200 mgr par jour et par kg) on constate une atrophie de la glande surrénale et des aspects cytotoxiques étendus à la totalité de la corticale.

Les modifications cellulaires des glandes surrénales sont réversibles chez les rats qui ont absorbé une dose journalière de 200 mgr par jour et par kg de furadoxyle durant 24 jours.

Nissim et ses collaborateurs réalisent des expériences analogues. Ils étudient également l'action cytotoxique de dérivés furfuryliques nitrés sur le testicule de souris, mais ceci pour des doses différentes.

La nitrofurazone est donnée aux animaux (des souris blanches adultes) à des doses variant de 2 mgr/jour à 30 mgr/jour, ceci pendant

TABLEAU CONSIGNANT LES RESULTATS OBTENUS

	NOMBRE DE SOURIS	POIDS A LA FIN DU TRAITEMENT (gr)	POIDS DES TESTICULES (mgr)	POIDS CORPOR. PERDU PENDANT LE TRAITEMENT (gr)	POIDS DES VESICULES SEMINALES (mgr)
Nourriture sans nitrofurazone	164	25,3	106,6		81,2
2 mgr. de nitrofurazone/jour	36	23,4	104,1		53,1
7,5 à 15 mgr. de nitrofurazone/jour	37	21,8	63,5	4	81,5
30 mgr de nitrofurazone par jour	6	17,3	43,3	6	50,6

plusieurs semaines. L'expérience terminée, on pèse les testicules et les vésicules séminales. De même, sont réalisées des coupes histologiques en vue d'analyse microscopique.

Les souris ayant reçu 2 mgr. de nitrofurazone par jour ne montrent aucune variation notable du poids corporel, ni du poids des testicules. Le poids moyen des vésicules séminales, est diminué de 35 %.

Les souris ayant reçu des doses variant de 7,5 mgr. à 15 mgr. de nitrofurazone par jour montrent une diminution très nette du poids des testicules de 59 %. Cette atrophie testiculaire est associée à des lésions de dégénérescence tubulaire, ainsi qu'à une perturbation de la spermatogenèse intéressant tous les stades. Les spermatogonies sont atteintes en dernier lieu. Les cellules de Sertoli restent intactes.
Par contre, les vésicules séminales sont augmentées de volume, ceci étant dû à l'hypertrophie et à l'hyperplasie de leurs cellules.

Les souris ayant reçu 30 mgr. de nitrofurazone par jour, meurent au bout de 6 à 9 jours et pendant ce court laps de temps, montrent cependant des atrophies testiculaires bilatérales très importantes.

L'effet cytotoxique quasi élective de la nitrofurazone est donc à peine marqué pour des doses de 2 mgr./jour. Cet effet devient net pour les doses allant de 7,5 mgr/jour à 15 mgr/jour. Au-delà de ces valeurs, nous avons à faire à une dose léthale.

B) Faits expérimentaux observés chez l'homme

Warren et Nelson reprennent en partie les travaux de J.T.Prior et Ferguson, mais cette fois, le matériel d'expérience est l'homme. Les deux auteurs étudient les effets de la nitrofurazone sur le testicule humain.

Trente-six jeunes gens, bien portant, volontaires, âgés de 19 à 35 ans, sont sélectionnés parmi des étudiants et des prisonniers. On leur demande d'observer une période de continence sexuelle d'une durée de trois jours.
Au bout de ce temps, on leur administre par voie orale la nitrofurazone. Des examens de sperme sont pratiqués avant et après le traitement par la nitrofurazone. On compte les spermatozoïdes.

A tous les sujets, on donne par voie orale, 10 mgr/kg de nitrofurazone. Cette dose est répartie en quatre prises journalières équivalentes. On divise les étudiants en deux groupes. Le premier groupe comprenant onze étudiants permet de recueillir avant et après le traitement un échantillon de sperme pour chaque individu. Pour le deuxième groupe, on obtient des échantillons de sperme ainsi que des biopsies testiculaires.
Les biopsies sont faites entre la deuxième et la quatrième semaines de traitement.

La plupart des biopsies sont pratiquées lors de la deuxième semaine. En général, elles sont faites au niveau des deux testicules.
Le troisième groupe constitué par les prisonniers a permis de recueillir des échantillons de sperme, et des biopsies du testicule.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- parmi les échantillons de sperme analysée dix-huit d'entre eux ne montrent aucune variation importante du nombre de spermatozoïdes ; celui-ci est resté constant avant et après le traitement par la nitrofurazone.
  Les biopsies testiculaires ne révèlent aucune anomalie histologique des cellules germinales, attribuable aux effets de la nitrofurazone.

- Chez cinq individus, on note une légère diminution du nombre total des spermatozoïdes.
  Cependant, la variation est si minime, qu'elle peut résulter d'un mauvais comptage.

- dans cinq cas, on note une diminution considérable des spermatozoïdes durant la période allant de la cinquième à la huitième semaine.
  Entre la neuvième et la douzième semaine, le nombre de spermatozoïdes redevient normal. Aucune lésion histologique, de dégénérescence cellulaire, ou d'atrophie testiculaire n'a pu être mis en évidence, chez ces cinq personnes.

- dans huit cas, la diminution des spermatozoïdes est très importante, on remarque également une diminution quantitative de la sécrétion du sperme.
  Ces phénomènes sont observés entre la quatrième et la treizième semaine.

- aucune altération n'est notée à propos de la viscosité du sperme, excepté dans un cas. De temps en temps, on note une coloration jaune du sperme.

- des signes d'intolérance apparaissent chez certains sujets, pour des doses de 10 mgr/kg. Warren et Nelson constatent chez leurs sujets des troubles épigastriques à type de nausées, vomissements, ainsi que des céphalées. Ces intolérances sont surtout notées chez les étudiants, beaucoup moins fréquemment chez les prisonniers.

Selon les expériences faites par Warren et Nelson, l'action de la nitrofurazone sur les cellules germinales humaines se manifeste :

- par une diminution du nombre total de spermatozoïdes, chez certains sujets :
  - pour 10 sujets, le nombre de spermatozoïdes est de 40 millions,
  - pour 11 sujets, ce nombre tombe entre 200 et 400 millions,
  - pour 5 sujets, les spermatozoïdes dénombrés sont compris entre 75 et 200 millions,

- enfin, pour 10 sujets, la somme totale de spermatozoïdes est inférieure à 75 millions.

- Les auteurs n'ont constaté aucune altération histologique du tissu sertolien ni des cellules germinales.

Cette expérimentation sur l'homme faite par Warren et Nelson diffère des expériences faites sur l'animal à différents points de vue.

- le matériel d'expérimentation dans l'un et l'autre cas ne présente que peu d'analogie,
- le nombre de sujets se prêtant aux expériences ne peut être que limité,
- les doses utilisées ne peuvent être que faibles ou modérées, étant donné la toxicité du produit,
- enfin, l'analyse des coupes obtenues par biopsies des testicules ne peut être équivalente à l'analyse des nombreuses coupes histologiques complètes obtenues lors de l'autopsie de l'animal.

Le problème se complique, encore, si l'on veut transposer les données obtenues par l'expérimentation sur l'animal ou sur l'homme bien portant, à l'homme malade.
L'extrapolation s'avère délicate. Cependant, il est logique de penser, que si la nitrofurazone est toxique pour les cellules testiculaires normales, elle pourrait également l'être pour les cellules testiculaires malignes.

Mais seule l'étude des cas cliniques permettra de conclure.

CHAPITRE II

ETUDE DES CAS CLINIQUES

Les propriétés cytotoxiques de la nitrofurazone observées dans l'expérimentation sur l'animal et sur l'homme, furent très vite utilisées pour traiter les malades atteints de tumeurs testiculaires. La nitrofurazone devrait en principe inhiber la croissance des tumeurs du testicule.

Or, l'expérience clinique montre que la nitrofurazone n'agit en fait que sur les métastases pulmonaires des tumeurs dysembryoplasiques.

La communication de Friegood, Danza et Boccabella faisait espérer que la nitrofurazone serait efficace sur les seminomes du testicule. Ces espoirs ne paraissent pas avoir été confirmés jusqu'à ce jour par les faits. Il en était ainsi dans l'observation publiée par Politano et ses collaborateurs ; un malade âgé de 24 ans est atteint (successivement à six années d'intervalle) d'un seminome du testicule. Malgré une dose totale de 28 grammes de nitrofurazone, répartie sur 17 jours, les radiographies indiquent la progression des métastases pulmonaires entraînant la mort cinquante jours après le début de la chimiothérapie.

Ennuyer et ses collaborateurs n'obtinrent aucun résultat sur une métastase pulmonaire solitaire secondaire à un seminome du testicule. Malgré une dose de 22 grammes de nitrofurazone répartie sur un mois, la radiographie du thorax indique une augmentation du nodule pulmonaire.

D'après ces observations et d'autre, publiées dans la littérature, la nitrofurazone n'a aucune action thérapeutique sur le seminome du testicule,

ni sur ses métastases.

Par contre, son action sur les métastases pulmonaires de tumeurs dysembryoplasiques du testicule sera démontrée par les observations cliniques qui vont suivre.

Nous étudierons tout d'abord les observations tirées de la littérature car ce sont les premières en date. Nous rapporterons ensuite nos observations personnelles.

I - Observations tirées de la littérature

Observation de Wildermuth

Il s'agit d'un malade atteint d'une tumeur du testicule avec gynécomastie (ce qui serait en faveur d'un dysembryome, l'auteur n'indique pas la nature histopathologique de la tumeur) déjà traité par orchiectomie et radiothérapie post-opératoire. Une dose totale minimum de 3.500 r a été donné sur la région lombaire, en cinquante jours, au cours des mois de juillet et août 1953.

Au mois de septembre de la même année apparaissent des métastases pulmonaires généralisées. Un traitement de nitrofurazone (59 gr en 56 jours, avec interruption de trois semaines pour polynévrite) entraîne une régression marquée des métastases pulmonaires, bien mise en évidence sur la radiographie de décembre 1953. Mais cette médication entraîne une polynévrite grave des membres qui nécessite une hospitalisation durant un mois.

Cependant, dès le mois de janvier 1954, l'état général du malade devient très satisfaisant (augmentation de poids de neuf kilo). Il n'existe aucun symptôme clinique de reprise évolutive.

La radiographie du 31 janvier 1955 ne montre pas de signes évidents de reprise évolutive des métastases pulmonaires. Le malade travaille de nouveau huit heures par jour.

Mais la mort survient en octobre 1955 du fait d'une métastase cérébrale.

Observation de Szegukowski, Daywitt, Ehrick

Le 18 avril 1955, est admis à l'Hôpital de Denver, un homme de 35 ans qui avait noté, pour la première fois, en janvier de la même année, une tuméfaction indurée du testicule droit, quelques semaines plus tard était apparue une petite adénopathie inguinale droite.

Il avait subi le 14 mars 1955, une orchiectomie droite avec adénectomie inguinale. L'examen histopathologique indiquait : "teratocarcinome avec envahissement des ganglions". Dix jours après cette première intervention, avait lieu un évidement inguino crural et rétro péritonéal à droite. Plusieurs ganglions étaient le siège de métastases. La radiographie du thorax était normale.
La région para-aortique droite est traitée par radiothérapie de supervoltage (1.000 Kv dose tumorale : 3.000 r) et la région inguinale droite par radiothérapie conventionnelle à 250 Kv (3.000 r mesurés à la peau) du 14 mai au 1° août 1955.
Dès cette date, la radiographie du thorax révèle une opacité ovoïde dans chaque poumon. La recherche des prolans pratiquée le 5 août est négative.

Une radiographie du thorax en date du 4 octobre 1955 montre au moins douze opacités ovoïdes de un demi à trois centimètres de diamètre, disséminées dans les deux champs pulmonaires.

Ce malade est admis de nouveau à l'Hôpital de Denver le 28 novembre 1955, pour traitement de nitrofurazone.

Du premier au 12 décembre 1955, il reçoit par voie orale une dose journalière de un gramme (deux fois 0,5 gr). La radiographie du thorax en date du 12 décembre indique une progression des métastases pulmonaires. Aussi, le traitement de nitrofurazone à la dose de 0,5 gr. deux fois par jour, est-il repris du 28 décembre 1955 au 6 janvier 1956, date à partir de laquelle la dose est portée à 1,5 gr. par jour (trois fois 0,5 gr) jusqu'au 15 janvier.
La dose totale administrée est de 35 gr. sur une période de 36 jours.

Les complications dues à l'absorption de la nitrofurazone furent des nausées et quelques vomissements, mais surtout une polynévrite qui apparue le 14 janvier, persista deux mois et demi, nécessita des doses élevées de narcotiques et altéra momentanément l'état général.

La radiographie du thorax du 18 décembre 1955, ne montre aucune modification d'aspect des métastases pulmonaires. Mais la radiographie faite un mois plus tard révèle pour la première fois une régression des dimensions et de la densité des images pulmonaires et même la disparition complète d'un nodule de trois centimètres et demi, situé à la base du champ pulmonaire gauche.

Mais le 23 mars 1956, les métastases pulmonaires paraissent plus

étendues et un ganglion sus-claviculaire est découvert. L'état général du malade est cependant si amélioré, qu'il quitte l'Hôpital le 9 avril 1956.

En mai 1956, l'état général se maintient très satisfaisant, et le poids constant. Le seul symptôme est une légère douleur thoracique droite. Les métastases pulmonaires progressent en dimension et en densité. Un second traitement de nitrofurazone n'est pas envisagé en raison de la sévère polynévrite survenue lors de la première administration de ce médicament.

Il devient nécessaire, le 3 août 1956, d'admettre le malade à l'Hôpital ; dyspnée, oedèmes périphériques, douleurs thoraciques, bilatérales, hémoptysies volumineuses, masse douloureuse dans la quadrant supérieur gauche de l'abdomen. Les métastases pulmonaires poursuivent leur progression, l'état général s'altère rapidement, une hémiparésie qui apparaît le 8 septembre précède de peu la mort qui survient le 12 septembre.

L'autopsie confirme la généralisation des métastases aux deux poumons, au péricarde, au foie...

Observation d'Ennuyer

Un malade âgé de 31 ans remarque au cours du mois de juin 1957 une tuméfaction brutale du testicule gauche, suivie quelques jours plus tard de douleurs lombaires.
La castration chirurgicale gauche est pratiquée le 5 août 1957.

A la suite de l'examen histopathologique indiquant l'existence d'un seminome, le malade est adressé à la Fondation Curie pour radiothérapie post-opératoire qui est effectuée du 26 août au 11 octobre 1957. Une dose de 3.000 r est distribuée par radiothérapie conventionnelle à 200 Kv sur un champ cruro-iliaque droit, abdominal inférieur, épigastrique, lombaire et dorso-lombaire.

A la fin de mai 1958, une radiographie du thorax fait découvrir de nombreux nodules métastatiques dans la moitié inférieure des deux champs pulmonaires.
L'évolution de la maladie (diffusion métastatique dans les deux champs pulmonaires coïncidant avec l'absence d'adénopathie sus-claviculaire) évoque plus le diagnostic de tumeur dysembryoplasique que celui de seminome pur. Aussi, prie-t-on le docteur Gricouroff de bien vouloir réexaminer les coupes de la pièce opératoire.
Le nouvel examen histopathologique conclue : "outre des zones d'aspect évoquant plus ou moins un seminome, on trouve des formations néoplasiques

très différentes (glanduliformes et atypiques) qui permettent de classer la tumeur dans le groupe des dysembryomes trophoplastiques. "Le dosage du prolan B pratiqué en date du 4 juin indique 50 unités lapine Hinglais par litre.

A partir du 16 juin 1958, on institue un traitement de nitrofurazone qui sera poursuivi jusqu'au 9 juillet. La dose maximum journalière est de 2 gr. et la dose totale de 29 gr. en 24 jours.

Dès le 3 juillet 1958, le malade est atteint de douleurs des membres qui ne sont guère atténuées par 200 mgr de vitamine B.I injectée chaque jour.

La radiographie du thorax du 4 juillet indique une légère progression en nombre et en diamètre des métastases pulmonaires découvertes sur la radiographie du 29 mai 1958. Il est vrai qu'entre cette dernière date et le premier jour du traitement, par la nitrofurazone (16 juin) celles-ci ont pu progresser sensiblement.

La radiographie du 11 août révèle l'état stationnaire des métastases pulmonaires.
Au début de septembre, trois mois après la fin du traitement de nitrofurazone, les douleurs des membres sont si vives que le patient absorbe presque 14 comprimés de pyrroclamide (R.875) chaque jour. Les troubles neurologiques sont d'ordre presque exclusivement sensitifs, puisque l'examen neuro-musculaire

indique que les réponses qualitatives des quatre membres sont satisfaisants et qu'il n'y a pas d'atteinte neurogène périphérique motrice notable.

En octobre 1958, les douleurs qui ont disparu aux membres supérieurs, persistent encore aux membres inférieurs.

L'image radiographique du thorax est sensiblement normale à la date du 12 septembre 1959. Les algies des membres inférieurs régressent à leur tour.

Ennuyer a obtenu dans ce cas, un succès thérapeutique évident, grâce à la nitrofurazone.

Observation d'Ennuyer

Il s'agit d'un malade âgé de 38 ans, ayant subi le 12 décembre 1958, une castration chirurgicale droite pour une tumeur du testicule en voie d'accroissement assez rapide depuis un an.
L'examen histopathologique indique : dysembryome malin.

Le malade est adressé à la Fondation Curie pour radiothérapie post-opératoire. Il n'existe aucune récidive locale ni ganglionnaire. L'urographie ne décèle aucune image d'adénopathies latéro-aortiques. Mais la radiographie du thorax montre l'existence de plusieurs métastases pulmonaires de 5 à 10 mm de diamètre situées à droite, dans le lobe supérieur et moyen. Le dosage des prolans donne les chiffres suivants :

- Prolan A : 200 unités Rat - Zondeck par 24 heures.
- Prolan B : 2 unités Lapine Hinglais par litre d'urine.

Vu l'existence de métastases pulmonaires et la variété histopathologique de la tumeur, il n'est pas question d'envisager un traitement par les radiations.
Mais on institue dès le 27 février 1959 une cure de nitrofurazone.
Du 27 février au 30 mars 1959, le malade absorbe 23 gr. ; la dose journalière varie de 0,50 gr. à un gramme. Le traitement est interrompu durant 3 jours, à la fin de la seconde semaine, en raison d'un purpura éphémère apparu après l'absorption de onze grammes de nitrofurazone.

Une radiographie du thorax faite le 17 mars 1959, c'est-à-dire au 19° jour du traitement après une dose de 14 gr. de nitrofurazone révèle la régression marquée des métastases pulmonaires. Les premiers troubles sensitifs apparaissent dès le 24 mars, sous forme de fourmillements au niveau des jambes. Une exploration radiographique de contrôle faite le 21 mars montre la disparition des métastases pulmonaires.

Le 8 avril 1959, l'état neurologique est le suivant : aucun trouble moteur des membres. Les réflexes ostéo-tendineux et cutanés sont normaux. Persistance des troubles de la sensibilité subjective, fourmillements des doigts et des orteils, tiraillements dans les masses musculaires du mollet, impression de pied mort.
On note des troubles de la sensibilité objective superficielle au niveau des membres inférieurs dans une zone "en chaussette" siège d'hypoesthésie et de nombreuses erreurs au contact et à la piqûre. Mais il n'existe aucun trouble apparent de la sensibilité profonde.

Le malade est examiné, à nouveau, le premier juin 1959 : état général très bon ; régression considérable des douleurs des membres à tel point que le travail peut être repris quelques heures par jour.

En résumé, on peut affirmer que les meilleurs résultats thérapeutiques ont été obtenus chez les malades présentant des métastases pulmonaires de dysembryome du testicule et indemne de tout autre métastase viscérale ou ganglionnaire.

Autres observations de la littérature

Des observations semblables ont été publiées dans la littérature. Elles ont un intérêt moindre car l'action thérapeutique de la nitrofurazone sur les métastases pulmonaires a été contrariée par :

- l'apparition précoce de polynévrites graves ne permettant pas de continuer le traitement,

- par le mauvais état général, la rapidité de l'évolution de la maladie, la survenue de complications ayant nécessité un traitement symptomatique.

Toutes ces causes ont écourté l'utilisation de la nitrofurazone.

II - Observations personnelles

Observation N. I.

Il s'agit d'un homme de 23 ans, qui a subi en février 1962, à l'Hôpital de Bâle, une hémicastration avec curage ganglionnaire. L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un teratome en voie de dégénérescence maligne.

En juillet 1962, le malade a été traité à Bâle par télécobaltothérapie et il a reçu une dose de 3.000 roentgens sur les aires ganglionnaires inguinales.

En novembre 1962, l'état général du malade se met à décliner rapidement et la radiographie du thorax révèle l'apparition de deux métastases pulmonaires. Nous avons alors institué un traitement à la nitrofurazone qui a été poursuivi du 23.12.1962 au 24.1.1963. Le malade reçoit environ 35 gr de nitrofurazone, soit environ 1 gr. de nitrofurazone par jour, réparti en plusieurs prises journalières.
Vers le quinzième jour du traitement, s'installe une polynévrite sensitivo-motrice des quatre membres nécessitant l'administration d'opiacées tant

elle est douloureuse.

Mais l'état général du malade s'améliore et en janvier 1963 les métastases pulmonaires ne sont plus visibles sur les radiographies du thorax.

Le 27.3.1963, deux mois après la fin du traitement, l'état général du malade est tout à fait satisfaisant, l'examen clinique ne montre rien de particulier, la polynévrite est guérie sans séquelles cliniques.

En septembre 1963, l'état du malade est parfait, la radiographie du thorax est strictement normale.

Le malade est revu le 21.4.66 au Centre Paul Strauss. On note un très bon état général. L'image thoracique est tout à fait normale.

En résumé, il s'agit d'un malade atteint de métastases pulmonaires d'un dysembryome malin traité à la nitrofurazone, dont il a reçu une dose totale de 35 gr. Les métastases pulmonaires ont entièrement disparu et la guérison se maintient depuis quatre ans.
La polynévrite apparue quinze jours après le début du traitement est guérie sans séquelles deux mois après la fin du traitement par la nitrofurazone.

Observation N. II

Il s'agit d'un homme de 25 ans qui est adressé au Centre Paul Strauss en janvier 1964 pour un dysembryome du testicule gauche, opéré quelques semaines auparavant.

A l'admission, l'état général du malade est très altéré, on note des adénopathies au niveau du cordon du côté opéré et au niveau du creux sus-claviculaire gauche ainsi qu'une image en lacher de ballons à la radiographie du thorax. L'urée sanguine et le culot urinaire sont normaux. Le traitement par la nitrofurazone avait été commencé quinze jours avant l'admission à raison de 1 gr. par jour, Nous avons continué ce traitement en y associant des antialgiques et des vitamines du groupe B.
Après cinq jours, le malade se plaint de nausées et de vomissements et il présente des hémoptysies de faible abondance. Mais le traitement a pu être poursuivi jusqu'à une dose totale d'environ 25 gr. de nitrofurazone. Quinze jours après son admission, l'état du malade s'aggrave, un ictère apparaît en même temps que des signes de polynévrites avec importantes douleurs au niveau des quatre membres. On note en même temps une légère anémie, une hypoglycémie à 0,58 pour mille, une perturbation des tests hépatiques avec une légère augmentation des transaminases sériques.

Ce malade a donc reçu environ 25 gr. de nitrofurazone sans aucun effet thérapeutique favorable. Les métastases pulmonaires n'ont fait qu'augmenter de volume et de densité malgré les doses importantes de nitrofurazone.

Une polynévrite à prédominance sensitive est apparue chez ce malade environ deux semaines après le début du traitement atteignant les quatre membres, malgré l'administration d'antalgiques et de vitamines du groupe B, à titre préventif.

Le malade est décédé trois semaines après son hospitalisation.

Observation N. III

Il s'agit d'un homme de 28 ans, opéré en juillet 1963, pour un trophomésoblastome du testicule dont les premières manifestations cliniques remontent à mai 1963.
L'intervention consiste en une hémicastration droite.
Le malade est ensuite irradié de façon systématique par radiothérapie à 200 Kv sur la cicatrice opératoire et sur le creux sus-claviculaire gauche et par télécobalt - thérapie sur les aires ganglionnaires inguinales droit et gauche, iliaques et lombo-aortiques. De plus, on fait une surimpression par télécobalt-thérapie sur un ganglion inguinal droit repéré à la lymphographie et non perceptible cliniquement.

Le 13.6.1964, donc un an plus tard, apparaissent deux métastases pulmonaires d'environ 2 cm de diamètre qui disparaissent complètement par la suite sans aucun traitement. La radiographie du thorax faite le 20.2.1965 est en effet strictement normale.

Trois mois plus tard, le 6.5.1965, le malade fait une hémoptysie de faible abondance.

Il est revu et réhospitalisé le 12.7.1965. Il présente alors une gynécomastie bilatérale et une masse tumorale de la taille d'un oeuf de poule dans la fosse iliaque droite. La lymphographie est sensiblement normale.

On note l'apparition d'une nouvelle métastase pulmonaire de la taille d'une pièce d'un franc environ. A ce moment l'urée sanguine et le culot urinaire sont normaux.

Le malade est alors traité par la nitrofurazone associée aux vitamines du groupe B.

Il reçoit du 2.8.1965 au 1.9.1965, 30 grammes de nitrofurazone, soit également environ 1 gramme par jour. Les métastases pulmonaires ne régressent que très peu. Trois semaines après le début du traitement, apparaissent des douleurs au niveau des quatre membres.

Le 3.11.1965, deux mois après la fin du traitement, le malade ne présente que de petits troubles sensitifs, mais le 11.11.1965, il se plaint de vives douleurs et on note des troubles de la sensibilité superficielle.

Le 21.11.1965, apparaît une paralysie des deux sciatiques poplités externes. Par ailleurs, les métastases pulmonaires évoluent à nouveau, de même que la masse abdominale qui continue de croître, malgré une irradiation par télécobalt-thérapie (4.500 roentgens). Les signes de polynévrites persistent avec paralysie des quatre membres, atrophie musculaire prédominant au niveau des loges antéro-externes des deux jambes et des muscles interosseux des mains. Les douleurs régressent légèrement. A noter que le malade a présenté une tachycardie sinusale pendant et quelques jours après son traitement à la nitrofurazone.

L'électrocardiogramme est normal par ailleurs.

Pendant l'évolution de la polynévrite, un bilan électromyographique a montré

l'existence d'un processus de dénervation complète pour les muscles des deux jambes et des deux pieds, et de dénervation incomplète aux membres supérieurs. Il semble donc bien s'agir d'une polynévrite toxique.

Le 13.12.1965, les douleurs, le steppage bilatéral, l'atrophie des inter-osseux et quelques troubles sensitifs persistent, mais l'état neurologique s'améliore légèrement. Les métastases pulmonaires, elles, évoluent toujours.

Le 31.1.1966, on note encore une très légère amélioration des douleurs et de la marche, mais l'examen électromyographique ne montre aucun signe de récupération. La masse iliaque droite augmente de volume, l'urée sanguine et le culot urinaire sont à ce moment là normaux, mais une épreuve à la P.S.P. révèle une légère insuffisance rénale.

Le 18.3.1966, le malade est hospitalisé pour une fracture sur métastase du fémur gauche. Il est procédé à l'enclouage suivi de télécobalt-thérapie sur la métastase osseuse. Les métastases pulmonaires augmentent toujours de volume, le steppage bilatéral, l'amyotrophie des loges antéro-externes des jambes et des muscles inter-osseux des mains persistent. Les douleurs sont toujours très importantes et nécessitent l'administration de palfium en grandes quantités.

En résumé, il s'agit d'un malade atteint d'un trophomésoblastome du testicule, opéré et irradié, qui a présenté une première fois des

métastases pulmonaires qui ont régressé spontanément mais chez qui sont apparus quelques temps après de nouvelles métastases pulmonaires associées à des métastases ganglionnaires de la fosse iliaque droite. Le malade a été traité à la nitrofurazone (42 gr.). Le traitement a paru amener une régression partielle et de très courte durée des métastases pulmonaires.

Une polynévrite grave est apparue trois semaines après le début du traitement et persiste sept mois plus tard, alors que la maladie évolue toujours.

Observation N. IV

Il s'agit d'un homme de 25 ans opéré le 21.5.1964, pour une tumeur du testicule qui s'est révélée être un épithélioma embryonnaire. L'intervention consiste en une hémicastration gauche. L'urographie intra-veineuse et la lymphographie sont normales. L'urée sanguine et le culot urinaire ne présentent aucun caractère particulier.
La radiographie du thorax montre dès ce moment plusieurs métastases pulmonaires.

Du 9.6.1964 au 16.7.1964, le malade a reçu 4.500 roentgens par radiothérapie conventionnelle sur la cicatrice opératoire.

Du 3.6.1964 au 8.7.1964, il a reçu 42 gr. de nitrofurazone, soit une dose moyenne de 1 gr. par jour. Le 29.7.1964, on note une diminution de volume des métastases pulmonaires, mais un mois plus tard, le 24.8.1964, un contrôle radiologique montre qu'elles évoluent à nouveau. Malgré l'association de vitamines du groupe B à la nitrofurazone, une importante polynévrite sensitivo-motrice apparaît en cours de traitement. On note de violentes douleurs et une paralysie avec atrophie des muscles des loges antéro-externes des deux jambes et des muscles interosseux des mains.
L'électromyogramme montre des signes d'atteinte neurogène et des signes faisant craindre une atteinte musculaire qui ne s'est pas confirmée.

A noter, que pendant le traitement à la nitrofurazone et peu après, le malade présente à l'électrocardiogramme une tachycardie sinusale avec discrets troubles de la repolarisation.
La polynévrite a bien régressé après la fin du traitement à l'exception d'un steppage bilatéral qui a été définitif.

Lorsque le 24.9.1964, le malade quitte le service, le steppage bilatéral persiste, les douleurs ont disparu, les métastases pulmonaires augmentent en nombre et en taille.
Le malade est décédé un mois après sa sortie de l'Hôpital.

Ce malade a été traité par 42 grammes de nitrofurazone. La régression des métastases a été très incomplète et de très courte durée. La polynévrite a laissé des séquelles motrices mais ne s'accompagnant pas de douleurs.

Résumé des observations personnelles

Le premier malade reste apparemment guéri depuis quatre ans et la polynévrite toxique a disparu sans séquelles.

Le deuxième malade qui présentait des métastases multiples en plus des métastases pulmonaires n'a pratiquement pas bénéficié du traitement, qui a dû être écourté à cause du mauvais état général et de la rapidité de l'évolution de la maladie.

Les deux autres malades dont l'un présentait des métastases ganglionnaires ont vu l'évolution de leurs métastases pulmonaires seulement ralentie passagèrement. Peu après la fin du traitement à la nitrofurazone, la généralisation s'est poursuivie rapidement.

Les ganglions métastatiques n'ont pas régressé sous l'effet de la nitrofurazone.

Là encore, comme pour les observations antérieures, la même conclusion s'impose. Seuls les malades présentant des métastases pulmonaires mais indemne de métastases viscérales et ganglionnaires ont bénéficié du traitement par la nitrofurazone.

CHAPITRE III

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE LA NITROFURAZONE

I - Rapport entre la formule chimique et les effets cytotoxiques de la nitrofurazone

Ennuyer et Zadjela ont étudié les rapports existant entre la formule chimique de la nitrofurazone et ses propriétés cytotoxiques. Pour cela, les auteurs utilisent vingt-huit produits différents s'inspirant des motifs chimiques présents dans la molécule de la nitrofurazone. Ces produits synthétisés dans leur laboratoire de chimie organique sont testés quant à leur capacité d'influencer le tissu testiculaire chez le rat adulte. Le nombre relativement restraint de produits essayés ne permet pas encore de discerner avec certitude le rapport pharmacochimique étroit qui relie l'activité cytotoxique à la formule chimique.
Il apparaît toutefois que certaines conditions de structure semblent indispensables au maintien de cette activité ;

- le groupe nitré situé en position 5 sur le noyau furranique est indispensable,
- le cycle furranique peut être remplacé par un cycle benzénique ou même thiophénique.

Toutefois, ce dernier semble moins favorable.

- dans le cas d'un dérivé nitrobenzénique la position du groupe nitro par rapport à la chaîne latérale joue un rôle évident.

Les positions para et méta conviennent beaucoup mieux que la position ortho.

- le groupe amidique terminal est nécessaire à l'activité. Cependant il peut être remplacé par une fonction thioamidique isologue. La chaîne triazotée , à laquelle il appartient, peut être réduite à une simple fonction amide ou transformée en un groupe aminotriazolique.

- la substitution sur la chaîne latérale par des groupes alcoyle ou aryle apparaît comme défavorable.

II - Les doses utilisées

Si les propriétés cytotoxiques sont liées à la formule chimique de la nitrofurazone, elles n'apparaissent cependant que pour certaines doses thérapeutiques.

Les cas cliniques dont nous avons fait l'étude, nous donnent une idée des doses entraînant des effets cytotoxiques. Les doses de nitrofurazone entraînant la disparition ou la régression des métastases pulmonaires d'embryomes malins du testicule furent :

- dans le cas des observations tirées de la littérature

59 gr. en 56 jours

35 gr. en 36 jours

29 gr. en 24 jours

23 gr. en 32 jours.

- dans le cas de nos observations personnelles

35 gr. en 32 jours

25 gr. en 30 jours (environ)

30 gr. en 30 jours

42 gr. en 35 jours.

Soit une dose moyenne de 1 gramme par jour répartie en plusieurs prises journalières.

Les doses utilisées pourraient être plus importantes et peut-être même répétées ; si les complications neurologiques n'étaient apparues précocément

ou si ces complications neurologiques avaient pu être jugulées par un traitement médical efficace ou par une modification de la formule chimique du produit employé.

III - Absorption, concentration sanguine, élimination

Graysson et Carrol étudièrent l'absorption, la concentration sanguine et l'élimination de la nitrofurazone. Le produit donné par voie orale, est rapidement absorbé par la muqueuse intestinale. La nitrofurazone est éliminée dans les urines une demi-heure après l'ingestion.
44 % de la dose ingérée est récupérée dans les urines après huit heures et 4 % seulement sera récupéré dans les selles.
Le rein apparaît donc comme étant l'organe émonctoire principal de la nitrofurazone.

L'étude des concentrations sanguines fut également entreprise par Graysson et Carrol sur un certain nombre de patients, tous volontaires. Le principe de la méthode consiste à mesurer les concentrations sanguines de la nitrofurazone par rapport à son degré d'absorption dans le spectre des ultra-violets. Les concentrations moyennes observées par cette méthode sont de 2,23 mgr. par litre chez des patients ayant reçu 5 à 7 mgr. de nitrofurazone par kilogramme de poids corporel, soit 500 à 600 mgr. par jour. La concentration sanguine maximum fut obtenue deux heures environ après l'ingestion. Les plus fortes concentrations sanguines observées furent de 5,64 mgr. par litre, deux heures après l'absorption du produit. Le patient avait reçu une dose unique de 600 mgr.
Apparemment, il n'y a aucune accumulation du produit chez six patients ayant reçu une dose moyenne pendant une période assez longue. Ces patients ne montrent en effet aucune augmentation de la concentration sanguine. L'un

des patients ayant reçu la drogue pendant quarante jours accusa une concentration sanguine de 2,92 mgr/litre.

Vingt-quatre heures après l'ingestion, on ne put déceler la moindre trace de nitrofurazone dans le sang.

De hautes concentrations sanguines de nitrofurazone furent enregistrées chez des sujets atteints d'insuffisance rénale.

CHAPITRE IV

LES COMPLICATIONS DU TRAITEMENT PAR LA NITROFURAZONE

Le traitement par la nitrofurazone donne lieu à des complications cardiaques, gastriques et surtout neurologiques.
Nous commencerons cette étude par ces dernières, car elles limitent considérablement l'action thérapeutique bénéfique de la nitrofurazone.

I - Les complications majeures

La polynévrite constitue un lourd handicap pour le traitement par la nitrofurazone de malades atteints de métastases pulmonaires de dysembryome testiculaire.
Le tableau clinique de la polynévrite est toujours sensiblement le même.
Le début est caractérisé par des douleurs et des dysesthésies des quatre membres (fourmillements, sensation de grains de sable sous la peau) débutant généralement aux membres inférieurs vers le quinzième jour du traitement aux doses habituellement utilisées de un gramme par jour.
Par la suite, apparaît une paralysie atteignant surtout la loge antéro-externe de la jambe et les muscles inter-osseux des mains.
Les atrophies musculaires ne tardent pas à accompagner ces paralysies.
Les réflexes ostéo-tendineux sont généralement abolis. Les troubles de la sensibilité profonde et de la sensibilité superficielle (tactil, thermique...)

restent au deuxième plan du tableau clinique dominé par des douleurs rebelles nécessitant souvent l'administration d'opiacées à fortes doses. Les thérapeutiques classiques par les vitamines du groupe B. même à haute dose, restent sans effet.

Les examens anatomo-pathologiques des nerfs périphériques montrent des altérations sévères des fibres nerveuses.

Les gaines myéliniques sont fragmentées. Les fragments constituent des boules myéliniques ou de courts segments irréguliers et boursouflés . Beaucoup de débris sont inclus dans la macrophages. Des graisses sont présentes dans ces macrophages et dans les segments de gaine en voie de désintégration. Les axones ne montrent pas d'altérations appréciables.

Si une régression doit apparaître, elle ne se fera que lors de l'arrêt du traitement par la nitrofurazone. La rapidité de récupération de la force musculaire et la régression des douleurs sont alors variables suivant les cas.

II - Les complications mineures

Nous n'avons noté aucun signe de myocardite toxique grave mais deux de nos malades ont présenté une tachycardie sinusale. Cette tachycardie persiste même après l'arrêt du traitement. L'électrocardiogramme d'un de

nos malades a montré de légers troubles de la repolarisation. Ces lésions ne sont pas d'une haute gravité et ont disparu peu après l'arrêt de la thérapeutique. Dans l'autre cas, l'électrocardiogramme était normal.

Les lésions touchant la muqueuse gastrique sont certainement dues à une irritation de cette dernière. Il s'agit d'une gastrite d'origine médicamenteuse se traduisant cliniquement par l'apparition de nausées, voire même de vomissements.
Ces symptômes disparaissent très rapidement lorsqu'on cesse la thérapeutique. Ils peuvent être évités en administrant la nitrofurazone pendant ou après les repas, en diminuant les doses, ou encore, en y joignant des alcalins (bismuth) ou des gels protecteurs.
Ces complications ne contre-indiquent en rien l'utilisation de la nitrofurazone.

Aucun trouble sanguin rénal ou hépatique, n'a pu être mis en évidence au cours du traitement par la nitrofurazone. Nos malades ont parfois présenté une anémie ou une leucocytose due à l'évolution de la tumeur et de ces métastases, mais non secondaire à l'absorption de la nitrofurazone. Des examens sanguins soigneux faits avant et après le traitement n'ont révélé aucune altération des hématies, des leucocytes ou des plaquettes ; aucune trace d'albumine, de cylindres ou de globules rouges ne sont décelables dans le culot urinaire.
Les tests hépatiques, l'électrophorèse des protéines, les transaminases n'ont pas été perturbés pendant la durée du traitement.

CHAPITRE V

VALEUR THERAPEUTIQUE DE LA NITROFURAZONE

Les quatre observations tirées de la littérature ainsi que nos observations personnelles apportent la preuve que les métastases pulmonaires de dysembryome du testicule peuvent disparaître ou du moins régresser radiologiquement sous l'effet de la nitrofurazone.

Il en est ainsi dans le cas des observations tirées de la littérature. Le malade qui fait l'objet de la première observation reste indemne de métastases pulmonaires durant deux ans jusqu'au décès provoqué par une métastase cérébrale.
La rémission de la maladie observée chez le deuxième malade n'est que passagère d'une durée de trois mois environ. Pour les deux autres malades, la rémission est moins longue.

Quant à nos observations personnelles, seul le premier malade a vraiment bénéficié du traitement car la rémission dure depuis quatre ans. On peut le considérer pratiquement comme guéri. Pour les autres malades, la régression des métastases pulmonaires observée radiologiquement n'a été que très passagère. Ces malades ont présenté avant l'institution du traitement, en plus des métastases pulmonaires, d'autres métastases, viscérales ou ganglionnaires.

La polynévrite observée sans exception chez tous les malades gêne considérablement l'utilisation de la nitrofurazone. Malgré cette affection neurologique grave, des succès thérapeutiques indéniables ont été obtenus.

Les meilleurs résultats ont été observés chez les malades atteints de métastases pulmonaires de dysembryome du testicule mais indemne de toute autre métastase viscérale ou ganglionnaire.

Reste à noter un dernier fait, fort intéressant, observé chez un de nos malades (observation N. III). Ce patient a présenté des métastases pulmonaires décelables radiologiquement et qui ont disparu spontanément sans aucune thérapeutique, quoique de façon passagère. Certains cliniciens, tel Lagarde, ont publié des cas analogues. Aucune explication plausible n'a permis d'élucider cette disparition spontanée mais passagère des métastases pulmonaires.

Ces faits ne doivent cependant pas être perdus de vue dans l'étude critique de la valeur thérapeutique de la nitrofurazone.

CONCLUSION

La nitrofurazone absorbée par voie buccale peut provoquer la régression, ou même la disparition des métastases pulmonaires des tumeurs dysembryoplasiques malignes du testicule. L'efficacité du produit est inconstante et le plus souvent passagère. On n'observe aucune action sur les autres métastases.

La nitrofurazone est un agent thérapeutique dangereux du fait de son action toxique sur le système nerveux. Aux doses thérapeutiques utilisées, les malades ont tous été atteints d'une polynévrite extrêmement douloureuse, rebelle au traitement médical, très longue à régresser, comportant parfois même des troubles neurologiques irréversibles.

Nous nous sentons donc extrêmement hésitants à employer la nitrofurazone à l'avenir. Nous ne songerions éventuellement à le faire que dans le cas de malades atteints de métastases pulmonaires de dysembryome

du testicule sans aucune autre métastase décelable et après échec d'une autre chimiothérapie.

VU,
STRASBOURG, LE 22 MARS 1967

LE PRESIDENT DE THESE
SIGNE : H.METZGER.

VU,
STRASBOURG, LE 22 MARS 1967

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
SIGNE : J.CLAVERT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
STRASBOURG, LE 30 MARS 1967

POUR LE RECTEUR DE L'ACADEMIE
LE VICE-PRESIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITE
SIGNE : G.LIVET.

BIBLIOGRAPHIE

ASBURY (A.)

Peripheral neuropathy due to niterofurantoin.
The Lancet, I, 334-335, 1963.

ASNIS (R.E.), GOTS (J.S.)

Studies on the action of nitrofurans on bacterial enzym system.
Arch. Biochem., 30, 25-34, 1951.

BENTNER (E.N.)

Niterofurantoin rational in vitero bacterial sensivity testing.
Antibiotics Annals New Look, 988, 1955.

BEVERNUGEN

Polyneuritis following nitrofurantoin treatment of patient with renal insufficiency.
München Med. Wschr., 107, 953-955, 1965.

BRIAND (P.), TYQSTRUP (I.)

Polyneuritis following niterofurantoin treatment.
Ugestr. Haeger., 121, 664-666, 1959.

COLLINGS (H.)

Polyneuropathy associated with nitrofurantherapy.
A.M.A. Archives of neurology, 3, 656-660, 1965.

DIXON (F.), MOORE (R.)

Testicular tumors. A clinicopathological study.
Cancer, 6, 426-454, 1953.

DODD (M.), STILLMANN (W.)

An in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivation.
J. Pharmacol. and Exper. Therp., 82, 11-18, 1944.

DUFOUR (A.)

A propos of the treatment of tumors of the testicule.
J. Urolog. Nephrol., 69, 500-505, 1963.

ELLIS (F.)

Acute polyneuritis after nitrofurantoin therapy.
The Lancet, 7, 1136, 1962.

ENDREI (E.)

Treatment of metastases from malignant embryonal testicular.
tumors with nitrofurazone.
Helv. Chir. Acta, 31, 420-428, 1964.

ENNUYER (A.), BATAINI (P.), RIDREMONT (J.), HELARY (J.)

Le traitement des métastases pulmonaires d'embryome malin du testicule par la nitrofurazone.
Path. et Biol., 8, 273-282, 1960.

FRIEGOOD, DANZA, BOCCABELLA

The effects of nitrofurans on normal testis and on testicular tumors (seminome).
Cancer Research, 12, 262-263, 1952.

FRIEGOOD (C.), RIPSTEIN (C.)

Effect of nitrofurazone on tumors of human testis and prostate gland.
Surgical Forum, 329-333, 1951.

GRAYSON, CARROL, BRENNAN (R.)
Furandantin.
The J. of Urology, 71, 650-654, 1954.

GREEN (M.)
The effect of furacin (5nitro-2 furaldehyde semicarbazone) on metabolism of bacteria.
Arch. Biochem., 19, 397-406, 1948.

GREEN (M.), FRIEGOOD (C.)
Action of furacin in delaying growth of transplanted fibrosarcoma in mice.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 69, 603-604, 1948.

HAFSTERAN (T.)
Prognosen vid furandantin polynevrit.
Opuscula medica, 4, 17, 1959.

HALTIWANGER (E.)
Effect of furacin on testicular tumors.
J. of Urology, 86, 125-126, 1961.

HARRIS (R.)
Biological approches to cancer chemiotherapy.
Academie Press in London, 1961.

HASEN (M.), MOORE (T.)
Nitrofurantoin. A study in vitro and in vivo in one hundred cases of urinary infection.
J.A.M.A., 155, 1470-1475, 1954.

HAYLLAR (B.), O'NEAL (A.), DOTTERER (J.).
Metastatic testicular tumor treated with a maintenance dose of nitrofurazone.
J. of. Urology, 84, 565-568, 1960.

HERBOUILLER (M.)

Une observation de polynévrite à la nitrofurantoine.

Journal de Médecine de Nantes, 5, 1965.

KAFER (J.), POCH (G.), HERSKOVITS (E.)

Toxic polyneuropathy caused by treatment with nitrofurans.

Rev. Assoc. Med. Argent., 76, 574-577, 1962.

KAPLAN (C.), COHEN (B.), ROSWIRT (B.)

Malignant testicular tumor : clinical and therapeutic evaluation of 158 cases.

Am. J. Roentgenlogy, 66, 405-419, 1951.

KAROL (B.)

Nitrofurans in treatment of malignant testiculars tumors.

J. of Uroldgy, 84, 120-122, 1960.

KRANTZ (J.), EVANS (W.)

Contribution to pharmacology of 5 nitro 2 furaldehyde semicarbazone.

J. Pharmacol. and Exper. Therap., 85, 524-531, 1945.

LAGARDE (C.), BIRABEN (J.)

Regression of pulmonary metastases of a testicular dysembryoma following exeresis of the primary tumor.

Bull. Ass. Franç. Cancer, 48, 525-534, 1961.

LHERMITTE (F.), FRITEL (D.), MARTEAU (R.)

Polynévrites au cours du traitement par la nitrofurantoine.

La Presse Médicale, 71, 767-770, 1963.

LIPPMANN (R.), WERDSOL (C.)

The very concerning recurrence of urinary infections : prolonged administration of nitrofurantoin for prevention.

J. Bioch., 80, 77-81, 1958.

LONGHRIDGE (H.)

Peripheral neuropathy due to nitrofurantoin.

The Lancet, 72, 66, 1962.

MARSCHALL (M.)

Metastatic seminoma of testis treated by oral nitrofurazone (furacin) and radiotherapy.

J. of Urology, 91, 392-395, 1964.

MARTIN

Paresthesis during nitrofurantoin therapy

Proc. Mayo Clinic, 37, 288 , 1962.

MAST (W.)

Neuropathy due to furantadone

New England. S. of Med., 263, 963, 1960.

MONTEMURRO (D.)

The effect of nitrofurazone on the testis and accessory sex organs of normal rats bearning the walker carcinoma.

Brith. J. of Cancer, 14, 319-326, 1960.

NELSON (W.), STEINBERGER (E.)

The effect of furaderoxyl on the testis of the rat.

Anat. Rec., 112, 367, 1952.

NELSON (W.), STEINBERGER (E.)
The effect of therapeutic dosage of nitrofurantoin (furodantin) on spermatogeneses in man.
J. of Urology, 77, 275-281, 1957.

NELSON (W.), STEINBERGER (E.), BOCCABELLA (A.)
Recovery of spermatogenese in rats treated with nitrofurans disteracted.
Anat. Rec., 118, 333-334, 1954.

NISSIM (J.)
Increased pituitary gonadotrophin activity after degeneration of seminiferans tubules produces by nitrofurazone
The Lancet, I, 304, 1957.

OLIVARIUS (B.)
Polyneuropathy due to nitrofurantoin therapy.
Ugestr. Haeger., 118, 753-755, 1956.

PAUL (H.), EVERETT (G.)
Carbohydrate metabolism studies on the testis of rats fed contains nitrofurans.
Endocrinology, 53, 585-592, 1953.

PAUL (M.), PAUL (H.), KOPKO (F.)
Inhibition by furacin of citrate formation in testis preparation.
J. Biol. Chem., 206, 491-497, 1954.

PAUL (M.), BENDER (R.), NOHLE (F.)
Renal excretion of nitrofurantoin (furodantin)
Amer. J. of Physiologie, 197, 580-584, 1959.

PENDERGRASS (E.), CHAMBERLIN (C.), HORN (R.)
Management of malignant tumors of the testis.
Amer. J. of Roentgenology, 55, 555-574, 1946.

PIERCE (G.), DIXON (F.), VERNEYEL (B.)
A critical evaluation of furacin as an antitesticular tumor agent.
J. of Urology, 84, 569-574, 1960.

POLITANO (V.), HEADHETTER (C.)
Use of furacin in treatment of testicular tumors : a case report.
J. of Urology, 79, 771-774, 1958.

PRIOR (J.), FERGUSSON (J.)
Cytotoxic effects of a nitrofuran on the rat testis.
Cancer, 3, 1062-1072, 1950.

PROWIG (F.)
Krebstest und Krebstherapie mit furfuraldehyd.
Krebsartzt., 16, 530-535, 1961.

RICHARD (W.), RISS (E.)
Nitrofurantoin : Clinical and laboratory studies in urinary infection.
A.M.A. Arch. Intern. Med., 96, 437-450, 1955.

ROGER, PAUL (H.), ANZLOWAR
Effects of nitrofurans on malignant cells.
Eaton Laboraties. Norwick. N.Y.

ROSENBLATT (S.)
Chemical treatment of metastatic malignant teratoma of the testicle.
Northwest Med., 62, 195-196, 1963.

SANDERS (W.)

The effect of nitrofurazone on tumors of the human testis and prostate gland.

Surgical. Clinic. Forum. Philadelphia., 329-333, 1952.

SZEGUKOWSKI, DAYWITT, EHRICK

Metastatic testicular tumors treated with nitrofurazone. Report of a case.

J.A.M.A., 167, 1066-1068, 1958.

TURLEY (M.)

Nitrofurazone in treatment of pulmonary metastatis from testicular malignancy.

Memphis Med. Journal, 31, 142, 1956.

VESU (C.)

Peripheral neuropathy due to nitrofurantoin.

Archiv. Med. J., 58, 53-56, 1962.

WILDERMUTH (O.)

Testicular Cancer : management of metastases with report of a new chemotherapeutic agent.

Radiology, 65, 599-603, 1955.

WOODRUFF (M.), MALVIN (R.), THOMPSON (M.)

The renal transport of nitrofurantoin.

J.A.M.A., 175, 1132, 1961.

ZAJDELA (F.), ROYER (R.), BISAGNI (E.), ENNUYER (A.)

Etude chimique et pharmacologique de substances analogues de la nitrofurazone en relation avec leur action thérapeutique sur l'embryome malin du testicule.

Acta Un. Int. Cancer, 20, 233-239, 1964.